



Comentario editorial

Guías ¿que no guían? Sobre hiponatremia

Guidelines on hyponatremia that not always guide

Roberto Alcázar^{a,*} y Alberto Tejedor^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Las guías de práctica clínica (GPC) son uno de los instrumentos más utilizados para trasladar la mejor evidencia disponible en cada momento a la práctica clínica. A diferencia de los consensos de expertos, son un conjunto de recomendaciones que se basan en una revisión sistemática y en la lectura crítica de toda la evidencia disponible sobre el tema del que trata la guía. Los objetivos últimos de las GPC son facilitar la toma de decisiones al profesional sanitario, optimizar la atención sanitaria a los pacientes y disminuir la variabilidad en la práctica clínica.

La utilidad de las GPC para mejorar los resultados clínicos es ampliamente reconocida, si bien tienen sus limitaciones, tanto intrínsecas como extrínsecas¹. Los problemas metodológicos se han subsanado en gran medida gracias a las recomendaciones periódicas del proyecto AGREE (<http://www.agreetrust.org/agree-research-projects/>) y, en un ámbito más local, a las recomendaciones del Sistema Nacional de Salud a través del portal Guía Salud (<http://portal.guiasalud.es>).

Probablemente una de las principales limitaciones, especialmente en la nefrología, es la ausencia de evidencias suficientes como para poder dar recomendaciones sólidas. Y es que tanto el número como la calidad de los estudios controlados en nefrología están muy por debajo de los de otras especialidades². Si no hay ensayos clínicos y estos son de escasa calidad, el peso de la evidencia de las recomendaciones de las GPC se diluye y toman más protagonismo las opiniones del «panel de expertos» que redacta las guías.

En el presente número de NEFROLOGÍA se publica la traducción española abreviada de las *Clinical practice guideline on*

diagnosis and treatment of hyponatraemia, desarrolladas por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM), la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) y la Asociación Renal Europea - Asociación Europea e Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA), representada por la European Renal Best Practices (ERBP)³. Se trata de una GPC realizada de acuerdo con la metodología propuesta en el AGREEII y que se publicó hace ya 2 años⁴ como intento de establecer recomendaciones fácilmente asumibles por los distintos especialistas que se enfrentan al diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia en sus diferentes escenarios clínicos.

La GPC europea es una consecuencia del aumento de las publicaciones sobre hiponatremia de los últimos años y de la proliferación de documentos sobre su abordaje y tratamiento. Y este surgimiento es, a su vez, consecuencia directa de la aparición en el mercado de los vaptanes, fármacos acuaréticos para el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH (indicación de la Agencia Europea del Medicamento) y de la hiponatremia hipervolémica (indicación de la FDA sumada a la del SIADH). Todo fármaco novedoso es un estímulo para la investigación sobre el propio fármaco y las enfermedades en las que está indicado. No es de extrañar, por tanto, la proliferación de diversas guías y documentos sobre esta enfermedad. Entre ellos, destacamos el consenso español de expertos en hiponatremia⁵, el consenso internacional sobre hiponatremia⁶ y la GPC europea que se resume en este número de NEFROLOGÍA⁴. La revista NEFROLOGÍA también se hizo eco de la relevancia de la hiponatremia en un suplemento que se publicó en el año 2011⁷. Cabe reseñar que en todos estos documentos la mayoría de los autores declararon conflictos de interés con empresas que comercializan vaptanes, pero solo en el caso de la GPC europea se declara financiación independiente de la industria (la financiación la hicieron las sociedades científicas implicadas).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralcazar@senefro.org (R. Alcázar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.001>

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

En todos estos documentos el principal problema es la falta de evidencia que sustenta las recomendaciones. Y es que, en los trastornos del medio interno, es notoria la ausencia de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de las distintas intervenciones para su corrección. La mayoría de las pautas se basan en la experiencia clínica y en la traslación de la fisiopatología a la clínica. Por ello, la calidad de la evidencia de casi todas las recomendaciones de la GPC europea sobre hiponatremia es D (muy baja).

Esta conjunción de falta de evidencia sólida y de la necesidad de dar recomendaciones asumibles por distintos especialistas genera las críticas a estas guías europeas de los nefrólogos, especialistas muy acostumbrados a abordar los trastornos del medio interno desde la fisiología y la fisiopatología renales. Así, resulta llamativa la ausencia de referencias a las estimaciones del balance de sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl) y agua, y a la utilidad del aclaramiento de agua libre de electrólitos como herramientas de ayuda a la toma de decisiones. En la GPC europea solo se menciona la sintomatología, la osmolalidad urinaria (Osm_u) y el Na_u en caso de $Osm_u > 100$ mOsm/kg. Este es un abordaje muy simplista que puede llevar a malas interpretaciones. Así, la monitorización periódica de la estimación del aclaramiento de agua libre de electrólitos mediante la comparación del Na_p con la suma de cationes urinarios ($Na_u + K_u$) permite estimar la capacidad renal de excretar agua libre, anticipar la respuesta a la restricción hídrica en caso de hiponatremias crónicas no hipovolémicas y la tonicidad de la fluidoterapia que se administra⁸. También permite anticipar una recuperación renal de la capacidad de eliminar agua libre y evitar correcciones rápidas de la hiponatremia. Un ejemplo de la utilidad de estos cálculos se recoge en la [tabla 1](#). Las situaciones clínicas con mayor riesgo de rápida corrección de la hiponatremia se detallan en la [tabla 2](#).

Por otra parte, el Na_u no siempre es un buen reflejo de la volemia, como ocurre en los pacientes deplecionados de volumen por vómitos en los que la presencia de aniones orgánicos como el HCO_3^- se acompaña de Na, con lo que el Na_u estará elevado, no así el Cl_u ⁹.

Solo la visión integral e individualizada de cada paciente en la que se tengan en cuenta los aportes de osmoles activos (incluyendo iones), tanto orales como parenterales, junto a la monitorización periódica de diuresis, iones en sangre, e iones (Na, K, Cl) y osmolalidad en orina permitirá orientar con claridad el diagnóstico, optimizar el tratamiento y adelantarse a posibles complicaciones derivadas de una corrección inadecuada de la hiponatremia. Las decisiones terapéuticas, además, deben basarse en la evolución clínica y analítica, y no tanto en una determinación aislada de Na_p , y es que los consensos y la GPC europea no contemplan la propia variación analítica y biológica de las determinaciones de Na ¹⁰. Así, una natremia real de 121 mEq/L puede informarse por el laboratorio en el intervalo 118-125 mEq/L, que representa la diferencia crítica (RCV, *Reference Change Value*) de la determinación de Na_p con un 95% de intervalo de confianza, lo que refuerza la necesidad de monitorizar y valorar de forma integrada al paciente hiponatremico.

Por último, 2 consideraciones respecto al tratamiento. Queda de manifiesto que la hiponatremia con síntomas moderadas o graves se beneficia del tratamiento con suero salino hipertónico. Se da una pauta fija, de una solución (ClNa al

Tabla 1 – Ejemplo sobre la utilidad de la monitorización de los iones en orina en el tratamiento de la hiponatremia

Mujer de 79 años, que consulta a Urgencias por cefalea y deterioro cognitivo con somnolencia. HTA, diabética, en tratamiento con paroxetina, lisinopril y metformina. Exploración neurológica sin focalidad aparente. En las pruebas complementarias, glucemia: 142 mg/dL; Crs: 0,9 mg/dL; Na: 114 mEq/L; K: 4,4 mEq/L; Osm_u : 302 mosm/kg; Na_u : 62 mEq/L; K_u : 58 mEq/L; Cl_u : 99 mEq/L. Se inicia perfusión de ClNa al 3%; 1 mL/kg/hora. A las 2 h: Na: 118 mEq/L; diuresis 180 ml; Na_u : 54 mEq/L; K_u : 52 mEq/L. A las 4 h (6 h desde el inicio): Na: 121 mEq/L; diuresis 210 ml; Osm_u : 290 mOsm/kg; Na_u : 52 mEq/L; K_u : 50 mEq/L. Mejoría discreta del deterioro cognitivo. Se suspende perfusión de suero salino hipertónico y se instaura dieta con sal y restricción hídrica 500 ml/día. Se suspende la paroxetina. A las 24 h: Na: 126 mEq/L; diuresis: 532 ml. Osm_u : 280 mOsm/kg; Na_u : 42 mEq/L; K_u : 37 mEq/L. Se reinicia dieta sin sal y se liberaliza ingesta de agua, insistiendo en que beba al menos un litro de agua. A las 24 h, Na: 133 mEq/L; diuresis 1.220 ml; Na_u : 28 mEq/L; K_u : 44 mEq/L. Mejoría neurológica a su situación basal.

Este ejemplo de síndrome de antidiuresis inapropiada por antidepressivos (inhibidores de la captación de serotonina) es un ejemplo de cómo los iones y no la osmolalidad urinaria permiten constatar cómo se está restaurando la capacidad dilutora renal (la suma de cationes urinarios [$Na_u + K_u$] disminuye progresivamente, lo que indica un aclaramiento de agua libre de electrólitos cada vez mayor), lo que permite suspender de forma precoz la restricción hídrica y evitar correcciones de la natremia más rápidas de las deseadas. Las causas de hiponatremia con riesgo de corrección rápida se recogen en la [tabla 2](#).

3%), que no está disponible habitualmente en farmacias, y no se da una «receta» fácil para su preparación, como así se hace en otros documentos^{5,7}. Personalmente preferimos dar esa «receta» (30 ml de ClNa al 20% por cada 250 cc de solución salina al 0,9%), y administrarla de acuerdo al peso

Tabla 2 – Causas de hiponatremia con riesgo de corrección rápida de la natremia durante el tratamiento

Causa	Mecanismo
Tiazidas en ancianos	La suspensión de la tiazida restaura la capacidad dilutora renal
Fármacos inhibidores de la captación de serotonina	Desaparición del SIADH inducido por fármacos
Insuficiencia suprarrenal	La administración de suero salino y cortisol disminuye la liberación de ADH y restaura la capacidad dilutora renal
Hipoxemia	La desaparición de la hipoxemia disminuye la liberación no osmótica de la ADH
Náuseas, cirugía, dolor, estrés	Su corrección hace desaparecer el estímulo no osmótico de liberación de ADH
Hipovolemia	La restauración de la volemia elimina la secreción de vasopresina mediada por barorreceptores
Bebedores de cerveza	La ingesta de solutos restaura la capacidad dilutora renal
Vasopresina	Su suspensión restaura la capacidad dilutora renal

estimado del paciente y a la gravedad de los síntomas (0,5-2 ml/kg/h). La segunda es la recomendación en contra de la utilización de los vaptanes en el tratamiento de la hiponatremia crónica normovolémica sin síntomas o con síntomas leves. Resulta sorprendente que la única estrategia terapéutica (tolvaptan) que ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la hiponatremia crónica normo- e hipervolémica en estudios controlados y aleatorizados se excluya como opción válida en esta GPC europea, basada en que podría aumentar el riesgo de mielinolisis pontina, dado el riesgo de corrección rápida de la natremia, aunque no se haya detectado esta complicación en los ensayos clínicos realizados¹¹. Sin embargo, sí se recomienda el uso de urea oral, que no tiene ensayos clínicos que apoyen su utilidad y que, teóricamente, podría tener el mismo riesgo de excesiva corrección que los vaptanes.

Las GPC son herramientas muy útiles para trasladar la mejor evidencia disponible a la práctica clínica. La GPC sobre hiponatremia que se recoge en este número de NEFROLOGÍA en su versión traducida es, sin duda, un esfuerzo importante para mejorar el abordaje terapéutico de la hiponatremia y un motivo de reflexión sobre la necesidad de diseñar estudios en nuestra especialidad que mejoren y hagan más homogéneas las recomendaciones de las guías y su fortaleza. Se anima a todos los nefrólogos a que lean esta GPC europea con espíritu crítico. Deseamos que les sirva de estímulo para profundizar en la fisiopatología de las hiponatremias y en el manejo integral de este y de otros trastornos del medio interno.

Conflicto de intereses

R. Alcázar ha recibido honorarios por ponencias de Otsuka y de Nutrición Médica.

A. Tejedor ha trabajado como consultor de Nefrología para la Agencia Española del Medicamento y la Agencia Europea del Medicamento. Es consultor de Otsuka.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parra E, Álvarez-Ude F, Arenas D. Contribuciones de las guías clínicas a la mejora de los resultados. *Nefrología Sup Ext.* 2010;1:7-15.
2. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:411-9.
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología.* 2017.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al., Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 2:i1-39.
5. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Med Clin (Barc).* 2013;141:507e1-10.
6. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126 10 Suppl 1:s1-42.
7. Actualización en hiponatremias. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2:1-83.
8. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: A predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci.* 2000;319:240-4.
9. Schrier RW. Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1610-3.
10. Tormey WP, Carney M, Cuesta M, Sreenan S. Reference change values for sodium are ignored by the American and European treatment guidelines for hyponatremia. *Clin Chem.* 2015;61:1430-2.
11. Avila M. The clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia: A response from Otsuka pharmaceutical Europe Ltd. *Eur J Endocrinol.* 2014;171: L1-3.